

Novinky v oblasti prevence, diagnostiky a léčby nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných v roce 2005

Dostál P.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných (VAP) představuje významný faktor morbidit a mortality nemocných v intenzivní péči. V článku jsou shrnuty nejvýznamnější novinky v oblasti prevence, diagnostiky a léčby VAP publikované v průběhu uplynulého roku a uvedeny hlavní změny doporučení v oblasti VAP.

Klíčová slova: ventilátorová pneumonie – umělá plicní ventilace – prevence – diagnostika – terapie

Abstract

Progress in the prevention, diagnosis and therapy of nosocomial ventilatory pneumonia in 2005

Ventilator-associated pneumonia continues to complicate the course of a significant proportion of patients on mechanical ventilation. This article reviews recent advances in the prevention, diagnosis and treatment of VAP presented in articles published during the last year and summarises major changes in guidelines on VAP.

Key words: ventilator-associated pneumonia – mechanical ventilation – prevention – diagnosis – therapy

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 95–98.

1. Úvod

V období zhruba od října 2004 do října 2005, za které je tento přehled zpracován, bylo publikováno s tématem nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných (ventilator-associated pneumonia – VAP) velké množství prací; po zadání hesla „ventilator-associated pneumonia“ se v databázi Medline vrací 189 odkazů. Následující výběr publikovaných prací je proto nutně subjektivní a je rozdělen na původní práce a nově publikovaná doporučení odborných společností.

2. Původní práce s tématem prevence vzniku nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných

Použití stříbrem potažených tracheálních rourek vedlo v experimentálním modelu VAP k oddálení výskytu biofilmu obsahujícího potenciálně patogenní mikroorganismy (PPM) [1]. Je známo, že tento biofilm vzniká v průběhu několika hodin od zahájení umělé plicní ventilace a bakterie, které obsahuje, jsou velmi obtížně ovlivnitelné systémovou antibiotickou terapií. V roce 2005 byly publikovány výsledky II. fáze klinických zkoušek zaměřené především na hodnocení bezpečnosti použitých rourek, které ukázaly, že jejich použití v klinické praxi vede ke snížení výskytu vysokých titrů potenciálně patogenních mikroorganismů při kvantitativní analýze tracheálního aspirátu (hodnoceno jako procento nemocných s titry 10^5 a 10^6 CFU – colony-forming units) z 26,7 % na 11,2 %

a z 18,7 % na 5,2 % [2]. V rámci studie byly sledovány sérové hladiny stříbra, nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi srovnávanými skupinami. Autoři práce konstatují, že použití rourek se stříbrem ošetřeným povrchem se jeví jako bezpečná metoda snižující kolonizaci dolních cest dýchacích ventilovaných nemocných, ale definitivní význam jejich použití bude nutné posoudit až po provedení dalších studií na větších souborech nemocných.

Použití časně tracheostomie je dlouhodobě diskutovaným tématem. V roce 2004 publikovali Rumbak et al. výsledky prospektivní randomizované studie srovnávající délku umělé plicní ventilace a výskyt VAP na souboru 120 nemocných s předpokládanou dobou umělé plicní ventilace delší než 2 týdny [3]. Nemocní byli rozděleni do skupiny časně perkutánní dilatační tracheostomie (byla provedena do 48 hodin od zahájení umělé plicní ventilace) a do skupiny pozdní tracheostomie. Nemocní ve skupině časně tracheostomie měli nižší výskyt VAP (5% vs 25%) a nižší smrtnost (31,7% vs 61,7%). Ačkoliv byly bazální charakteristiky obou souborů srovnatelné, nemocní ve skupině časně tracheostomie vyžadovali kratší dobu umělou plicní ventilaci (7,6 dne vs 17,4 dne) a kratší pobyt v intenzivní péči. Lze tedy konstatovat, že provedení časně perkutánní dilatační tracheostomie vedlo v daném souboru nemocných ke zkrácení doby umělé plicní ventilace, výskytu VAP a úmrtnosti nemocných. Výsledky studie jsou v rozporu se zjištěními starších epidemiologických studií,

ve kterých je provedení tracheostomie hodnoceno jako nezávislý rizikový faktor vzniku VAP. Přesto, že asociaci nelze považovat za průkaz kauzality a je třeba určitě opatrnosti při hodnocení výsledku jakékoliv studie, je možné, že benefit časně tracheostomie, tj. akcelerace odpojení od ventilátoru a provedení výkonu v době, kdy nemocný ještě není kolonizován rezistentními potenciálně patogenními mikroorganismy, převáží nad potenciálním rizikem vzniku VAP spojeným s provedením výkonu.

3. Původní práce s tématem diagnostiky nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných

Téma diagnostiky VAP bylo i v roce 2005 předmětem několika prací zaměřených jak na srovnání starších diagnostických technik, tak na hledání nových rychlých metod diagnostiky.

Brun-Buisson et al. uveřejnili studii srovnávající několik technik odběru vzorků z dolních cest dýchacích – necílený tracheální aspirát (EA), necílený chráněný teleskopický katétr (blind PTC), cílený (bronchoskopicky) chráněný teleskopický katétr (directed PTC) – a srovnali je s výsledky analýzy tekutiny bronchoalveolární laváže (BAL) získané bronchoskopicky, kterou použili jako „zlatý standard“ [4]. To je určitým metodologickým limitem studie, protože je známo, že při analýze výsledků řady studií hodnotících diagnostickou hodnotu BAL ke stanovení diagnózy VAP je vlastní senzitivita a specifita BAL udávána s velkým rozptylem v hodnotách 73 ± 18 % pro senzitivitu a 82 ± 19 % pro specifitu [5].

Ve studii analyzovali 69 epizod VAP potvrzených vyšetřením BAL. Výsledky blind PTC byly konkordantní s BAL v 81 %, výsledky directed PTC s BAL v 76 % a při semikvantitativním hodnocení EA (odpovídajícímu zhruba $\geq 10^4$ CFU/ml) a BAL také v 76 %. Vyšetření vzorků odebraných PTC měla vyšší specifitu než vyšetření vzorků EA (97% vs 82%). Semikvantitativní EA dává tedy častěji falešně pozitivní výsledky, především u nemocných dlouhodoběji ventilovaných (1 z 9, tj. 11,1 %, případů u časně VAP vs 5 z 24, tj. 20,8 %, případů u pozdní VAP); tento výsledek je v souladu se závěry starší práce ukazující na omezení diagnostické hodnoty kvantitativního EA u nemocných s perzistující kolonizací průdušnice [5]. Autoři studie konstatují, že důležitější než metoda odběru vzorku je vlastní kvantitativní vyšetření, a vzhledem k nižší pravděpodobnosti falešně pozitivních výsledků považují za vhodné provedení studie srovnávající bronchoskopickou kvantitativní metodu (BAL) s necílenou metodou.

V rámci hledání nových rychlých metod diagnostiky VAP byla provedena prospektivní studie hodnotící diagnostický význam solubilního trigerujícího receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách (sTREM-1) v tekutině získané necílenou bronchoalveolární laváží [6]. Při použití limitní hodnoty 200 pg/ml v den stanovení diagnózy VAP (odběru BAL) byla zjištěna senzitivita 75% a specifita 84%. Při

hodnocení vzestupu o více než 100 pg/ml v posledních 6 dnech před stanovením diagnózy byla nalezena senzitivita 88% a specifita 84%. Autoři považují sTREM-1 za nadějný biomarker VAP.

4. Původní práce s tématem terapie nozokomiální pneumonie ventilovaných nemocných

Velmi významnou studii s důležitým potenciálním praktickým dopadem publikovali Michel et al. [8]. V roce 2002 publikovali Hayon et al. výsledky studie, která hodnotila význam sériového rutinního kvalitativního vyšetření tracheálního aspirátu [9]. Autoři studie dospěli k závěru, že výsledky kvalitativního vyšetření tracheálního aspirátu jsou pro volbu iniciální antibiotické terapie nespolehlivé, a zpochybnili význam provádění rutinních kvalitativních vyšetření tracheálního aspirátu k surveillance ventilovaných nemocných.

Michel et al. testovali formou prospektivní studie hypotézu, zda výsledky sériově prováděných kvantitativních vyšetření tracheálního aspirátu mohou být použity pro selekci časně správné antibiotické terapie do obdržení výsledků vyšetření bronchoalveolární laváže u nemocných s VAP [8].

Při použití bronchoalveolární laváže (BAL) nebo jiného kvantitativního kultivačního vyšetření musí být do získání výsledku vyšetření potvrzujícího diagnózu a identifikujícího původce zahájena širokospektrá antibiotická terapie se všemi potenciálními nežádoucími dopady na nemocného (kolonizace multirezistentními kmeny a nežádoucí účinky antibiotik), ekologii pracoviště a náklady na antibiotickou terapii.

Do studie bylo prospektivně zahrnuto 299 nemocných ventilovaných déle než 48 hodin, u kterých bylo dvakrát týdně prováděno kvantitativní vyšetření tracheálního aspirátu. U 75 nemocných bylo pro podezření na VAP provedeno vyšetření BAL, u 41 nemocného byla potvrzena diagnóza VAP. Pro iniciální volbu antibiotik u nemocných se suspektní VAP byl použit výsledek posledního kvantitativního vyšetření tracheálního aspirátu – tzv. EA-pre, bylo přihlíženo pouze k potenciálně patogenním mikroorganismům zachyceným v titru 10^3 CFU/ml a vyšším, v práci nebyli hodnoceni nemocní s nebakteriálním nálezem v EA-pre. Při negativním výsledku EA-pre bylo ponecháno na ošetřujícím lékaři, zda ATB terapii nezačít nebo zahájit podle doporučení American Thoracic Society (ATS) z roku 1996. V rámci studie autoři srovnávali antibiotickou terapii založenou na výsledku EA-pre s terapií indikovanou při znalosti výsledku BAL, s iniciální terapií založenou na doporučení ATS a s iniciální terapií založenou na práci Trouilletta et al. [10], kteří pro nemocné s dobou umělé plicní ventilace delší než 7 dní a s anamnézou antibiotické terapie v posledních 15 dnech doporučují iniciální antibiotickou terapii pokrývající nozokomiální patogeny přítomné v daném čase na pracovišti. Konkordance výsledků (stejný původce se stejným profilem rezistence) mezi EA-pre a BAL byla zjištěna v 83 % případů, u pozdní VAP v 86 % případů. Antibiotická tera-

pie založená na EA-pre byla správná v 95 % (38 ze 40) hodnotitelných případů potvrzené VAP. Při použití iniciální volby antibiotik podle Trouilleta byla správná v 83 % (34 ze 41) případů a při volbě podle doporučení ATS v 68 % (28 ze 41 případů, $p = 0,001$ vs postup podle EA-pre). Použití výsledku EA-pre vedlo k zahájení terapie u 35 % nemocných (12 z 34), u kterých nebyla diagnóza VAP potvrzena; všichni tito nemocní (34 z 34) by byli léčeni antibiotiky při použití postupu podle ATS nebo Trouilleta ($p = 0,001$). Autoři studie konstatují, že použití EA-pre výsledků pro iniciální antibiotickou terapii se jeví jako potenciálně užitečná možnost, ačkoliv by její použití včetně nákladové analýzy mělo být podrobene zkoumání v randomizované prospektivní studii.

5. Nová doporučení odborných společností

Počátkem roku 2005 byla zveřejněna nová doporučení American Thoracic Society, která mj. řeší také diagnostiku a terapii VAP [11]. Vzhledem k zásadnímu charakteru tohoto dokumentu, který je v plné verzi zdarma dostupný na: www.atsjournals.org, by nebylo účelné publikovat v tomto článku úplný překlad jeho obsahu. Za nejzávažnější novinky proti předchozí verzi doporučení lze mimo oblast epidemiologie, prevence a patofyziologie považovat zavedení kritérií pro identifikaci nemocných s vysokým rizikem časně VAP způsobené multirezistentními patogeny (tab. 1), jednoznačné doporučení použití (semi)kvantitativních mikrobiologických technik pro stanovení diagnózy VAP, zkrácení doporučené délky terapie VAP a upravená doporučení iniciální

Tabulka 1. Rizikové faktory pro VAP vyvolané multirezistentními PPM

Antibiotická terapie v průběhu posledních 90 dní
Hospitalizace trvající více než 5 dní
Vysoký výskyt rezistentních PPM v příslušné komunitě nebo na příslušné jednotce
Přítomnost dalších rizikových faktorů:
• hospitalizace na dobu 2 a více dní v průběhu posledních 90 dní
• pobyt v zařízeních dlouhodobé péče
• domácí infuzní terapie
• chronická dialyzační terapie
• domácí péče o rány
• člen rodiny s multirezistentním PPM
Imunosupresivní léčba nebo imunodeficit

antibiotické terapie VAP (tab. 2 a 3). Při volbě antibiotika je doporučeno vycházet z konkrétní epidemiologické situace pracoviště a přihlídnout k předchozí antibiotické terapii nemocného. Použití vankomycinu nebo linezolidu v iniciální empirické terapii je odůvodněné pouze na pracovištích s reálným rizikem výskytu infekcí vyvolaných MRSA. V případě výskytu infekcí vyvolaných kmeny *Klebsiella pneumoniae* produkujícími širokospektrou beta-laktamázu (ESBL) a kmeny *Acinetobacter* je antibiotikem volby karbapenem. Při podezření na infekci vyvolanou bakterií *Legionella pneumophila* je doporučeno doplnit kombinaci antibiotik o azithromycin nebo použít fluorochinolon (ciprofloxacin, levofloxacin) místo aminoglykosidu.

Tabulka 2. Doporučená antibiotická terapie nemocných s časnou VAP bez rizikových faktorů pro infekce multirezistentními patogeny

Patogen	Doporučená antibiotika
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cetrixon
<i>Hemophilus influenzae</i>	nebo
<i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na oxacilin	norfloxacin, moxifloxacin nebo ciprofloxacin
Citlivé střevní aerobní G ⁻ tyčky:	nebo
• <i>Escherichia coli</i>	ampicilin/sulbactam
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	nebo
• <i>Enterobacter species</i>	ertapenem
• <i>Proteus species</i>	
• <i>Serratia marcescens</i>	

Tabulka 3. Doporučené iniciální kombinace antibiotik pro nemocné s pozdní VAP nebo pro nemocné s rizikovými faktory pro infekce vyvolané multirezistentními PPM (komentář v textu)

Předpokládané patogeny	Doporučené kombinace antibiotik
Patogeny uvedené v tabulce 2 a multirezistentní patogeny:	protipseudomonádový cefalosporin (ceftazidim, cefepim)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nebo
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL ⁺)	protipseudomonádový karbapenem (imipenem, meropenem)
<i>Acinetobacter species</i>	nebo
Methicilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	beta-laktam s inhibitorem beta-laktamáz (piperacilin/tazobactam)
	plus
	protipseudomonádový chinolon (levofloxacin, ciprofloxacin)
	nebo
	aminoglykosid (amikacin, gentamicin nebo tobramycin)
	plus
<i>Legionella pneumophila</i>	linezolid nebo vankomycin

Literatura

1. Olson, M. E., Harmon, B. G., Kollef, M. H. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest*, 2002, 121, p. 863–870.
2. Rello, J., Diaz, E., Sandiumenge, A., del Castillo, Y., Corbella, X., Kollef, M. H. Silver coating of endotracheal tubes: influence on microbiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005.
3. Rumbak, M. J., Newton, M., Truncale, T., Schwartz, S. W., James, A. W., Hazard, P. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1689–1694.
4. Brun-Buisson, Ch., Fartoukh, M., Lechapt, E., Honore, S., Zahar, J. R., Cerf, Ch., Maitre, B. Contribution of Blinded, Protected Quantitative Specimens to the Diagnostic and Therapeutic Management of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*, 2005, 128, p. 533–544.
5. Chastre, J., Fagon, J. Y. Ventilator-associated Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 867–903.
6. Dennesen, P. J. W., van der Ven, A. J. A., Kessels, A. J. H. et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 163, p. 1371–1375.
7. Determann, R. M., Millo, J. L., Gibot, S., Korevaar, J. C., Vroom, M. B., van der Poll, T., Garrard, Ch. S., Schultz, M. J. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Inten. Care Med.*, 2005, 31, p. 1495–1500.
8. Michel, F., Franceschini, B., Berger, P., Amal, J. M., Gainnier, M., Sainty, J. M., Papazian, L. Early Antibiotic Treatment for BAL Confirmed Ventilator-Associated Pneumonia. A Role for Routine Endotracheal Aspirate Cultures. *Chest*, 2005, 127, p. 589–597.
9. Hayon, J., Figliolini, C., Combes, A. et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 41–46.
10. Trouillet, J. L., Chastre, J., Vuagnat, A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, p. 531–539.
11. Niederman, M. S., Craven, S. E. et al. American Thoracic Society documents. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care associated pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 388–416.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.
Brozanská 76
530 09 Hradec Králové
e-mail: dostal@fnhk.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partneři:

ARROW
INTERNATIONAL CR, a.s.

Abbott
A Promise for Life

Cheirón®
... dýcháme za Vás.

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

Pfizer
“Život je našim
životním posláním”

PURO KLIMA

Hlavní partneři:

Lilly

novo nordisk®

medisap
A PART OF HOSPIMED S.R.O.
HOYER PRAHA
A PART OF HOSPIMED